

Untersuchungen über die Hemmung
des Hyaluronidase-Spreadings
durch Adrenochrom

von

HERBERT SCHMITT

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen über die Hemmung des Hyaluronidase-
Spreadings durch Adrenochrom



Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Schmitt
aus
Neuß am Rhein
1961



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1961

Inhaltsverzeichnis

Problematik	4
Eigene Untersuchungen	9
1. Methodik	9
2. Versuchsreihen	10
3. Versuchsergebnisse	11
4. Statistische Auswertung	14
Diskussion	19
Anhang: Tabellen und Kurven	21
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34

P r o b l e m a t i k

In früheren Arbeiten konnten M a t h i e s und Mitarbeiter nachweisen, daß antirheumatisch wirkende Substanzen wie: Phenylbutazon ¹, Chloräthylbenzmethoxazon ², Salicylate ^{3,4}, Nebennierenrindensteroiden sowie deren Derivate ⁵, im Moor wirksame Substanzen ⁶⁻¹⁰ und Bienengift ¹¹ zu einer Hemmung der Hyaluronidase führen. Angewendet wurde bei diesen Versuchen ein auf dem Spreading-Effekt beruhender Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeltest bei intakten Ratten. Unter Spreading ist die Ausbreitung eines intrakutan injizierten Farbstoffes zu verstehen, die durch Zusatz von Hyaluronidase verstärkt wird.

Um die Wirkungsweise solcher Stoffe näher aufzuklären, wurden die oben angegebenen Substanzen unter denselben Versuchsbedingungen adrenaletomierten Ratten verabreicht ^{1,2,12,5,13,7,11}. Vielfach wurde angenommen, daß die Nebennieren am Zustandekommen dieses Effektes wesentlich beteiligt wären. Das Ergebnis der Versuchsanordnung war eine Aufhebung der Hyaluronidasehemmung bzw. eine teilweise Umkehr in negative Werte. Damit war bewiesen, daß die Nebennieren in irgendeiner Form für die Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings erforderlich sind. Ungeklärt war aber noch die Frage, ob Nebennierenrinde oder Nebennierenmark diesen Effekt auslösen, oder gar beide für die Wirkung verantwortlich zu machen sind. Außerdem war der Vorgang der Ausschüttung der Nebennierenhormone noch völlig ungeklärt. Es konnte sich dabei einmal um einen primären Effekt der hyaluronidasehemmenden Substanzen auf die Nebennieren über den Blutweg handeln; aber auch eine primäre Einwirkung auf die Hypophyse mußte diskutiert werden. Die Aktivierung der Nebennieren auf nervösem Wege durch die Hypophyse war dann als sekundärer Effekt zu werten.

Aus diesem Grunde unterwarf man zunächst hypophysektomierte Tiere denselben Versuchsbedingungen und stellte fest, daß jetzt die hyaluronidasehemmende Wirkung erhalten blieb ^{1,2,12,5,13,7,11}.

Durch Versuche von S a y e r s und S a y e r s ¹⁴ war bekannt geworden, daß die Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren beim Stress, die sog. Ascorbinsäuredepletion, als Ausbreitung der Aktivierung der Nebennierenrinde zu werten ist. Nach Verabreichung antirheumatisch wirkender Substanzen, wie die oben angegebenen, stellte sich bei intakten Ratten eine solche Ascorbinsäure-Depletion ein ^{15,13}. Damit war eine Aktivierung der Nebennierenrinde durch Antirheumatika nachgewiesen.

Bei Versuchen, die von D o m e n j o z ¹⁵ und M a t h i e s ¹³ an hypophysektomierten Tieren durchgeführt wurden, zeigte es sich, daß nach Applikation von Salicylaten, Phenylbutazon, im Moor wirkenden Substanzen u.a. die bei intakten Ratten übliche Ascorbinsäuredepletion ausblieb, obwohl die hemmende Wirkung auf das Hyaluronidase-Spreading durch die Hypophysektomie nicht beeinflußt wurde ^{1,2,12,5,13,7,11}. Ein Nebennierenrinden-Effekt fehlte demnach hier. Gleichzeitig war jedoch eine Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings vorhanden. Daraus mußte gefolgert werden, daß für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung nicht die inkretorische Funktion der Nebennierenrinde notwendig ist, wie vielfach angenommen worden war. Wenn aber bei Ausfall der gesamten Nebenniere (adrenalektomierte Tiere) die Hyaluronidasehemmung ausbleibt, so spricht das dafür, daß die Nebenniere irgendeine Funktion bei der Hemmung der Hyaluronidase zu erfüllen hat.

Die Versuche an hypophysektomierten Tieren ergaben, daß die Nebenniere unabhängig von der Hypophyse an der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch antirheumatisch wirkende Substanzen beteiligt war, und daß eine Stimulierung der Nebennierenrinde ausblieb, da ein Depletionseffekt nicht vorhanden war. Aus diesem Grunde konnte die Nebennierenrinde für den Vorgang auch nicht verantwortlich gemacht werden. Man mußte eine über die Katecholamine des Nebennierenmarkes (Adrenalin, Noradrenalin) ablaufende Wirkung annehmen. Die Ausscheidung von Nebennierenrinden-Hormonen war dann lediglich als Begleitsymptom zu werten. Diese Annahme wurde durch Versuche von M a t h i e s und Mitarbeitern ^{4,16} gestützt. Es zeigte sich, daß bei intakten sowie adrenalektomierten Tieren nach Applikation von Katecholaminen eine Hyaluronidasehemmung auftrat. Außerdem führte Prednisolon als Nebennierenrinderivat bei adrenalektomier-

ten Tieren nicht zu einer Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings⁵.

Daraufhin erschien eine Überprüfung des Einflusses von Adrenolytika und Ganglienblockern auf den hyaluronidasehemmenden Effekt des Adrenalins sowie des Noradrenalins von Interesse, um damit eine Katecholaminwirkung als Vorbedingung für das Zustandekommen einer Hyaluronidasehemmung durch antirheumatisch wirkende Substanzen weiter zu sichern.

Die Applikation von Ergotamintartrat ergab eine Blockierung der Katecholaminwirkung hinsichtlich ihres hemmenden Effektes auf die Hyaluronidase-Aktivität⁴. Analog dazu wurden auch antirheumatisch wirkende Substanzen durch Adrenolytika in ihrer Hemmwirkung auf das Hyaluronidase-Spreading blockiert⁴. Ganglienblocker wie Pendiomid, Penthonium, Camphidonium bzw. Ecolid hemmten das Nebennierenmark als differenziertes Ganglion und hoben die spreadinghemmende Wirkung des Natriumsalicylates, des Phenylbutazons, der im Moor wirksamen Substanzen, des Bienengiftes u.a., nicht aber die des Adrenalins und Noradrenalins auf^{17,11}. Damit schied ein peripher blockierender Mechanismus der Ganglienblocker hinsichtlich der Beeinflussung des Hyaluronidase-Spreadings aus.

Auffallend war bei den Versuchen zur Bestimmung der Nebennierenmark-Katecholaminwirkung, daß die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität erst nach Abklingen der primären, pharmakologisch bekannten, Katecholaminwirkung einsetzte, wie Vergleiche mit der Registrierung der Pupillenweite zeigten¹⁶. Deshalb vermutete man, daß kein direkter Katecholamineffekt hinsichtlich der Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings vorliegen konnte. Auch nach einer Dauerinfusion von zwei Stunden bei adrenaletomierten Ratten mit Adrenalin erfolgte eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität erst in einem geraumen Zeitabstand nach Absetzen der Infusion¹⁸. Während der Infusion trat keine Hyaluronidasehemmung auf. Bei der Katecholaminwirkung konnte es sich also nicht um einen direkten Effekt handeln. Die Wirkung mußte auf der vagalen Gegenregulation beruhen, oder es mußte sich um einen zeitlichen Effekt, verursacht durch eine gewisse Latenzzeit des Adrenalins handeln. Vielleicht waren Katecholaminmetaboliten für diese Reaktion verantwortlich zu machen. Man dachte

auch daran, das Wiederabsinken des vorher gleichmäßig erhöhten Blutspiegels als Erklärung für die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität heranzuziehen.

Bei adrenaletomierten Tieren zeigten Acetylcholin-Injektionen keine Wirkung auf das Hyaluronidase-Spreading. Die vagale Gegenregulation fiel also als Erklärung für das verspätete Einsetzen des Katecholamineffektes fort. Katecholaminmetaboliten konnten auch nicht für die Auslösung der Hyaluronidasehemmung verantwortlich gemacht werden, weil während der Adrenalin-Dauerinfusion genügend Abbauprodukte des Adrenalins zur Verfügung standen. Außerdem überschritten zwei Stunden die bei einmaliger Applikation beobachteten Latenzen. Deshalb schien die Vermutung berechtigt, daß bei Absinken eines vorübergehend erhöhten Katecholamin-Blutspiegels eine Reaktion ausgelöst wird, die die Hyaluronidasehemmung bedingt. Akut injizierte höhere Adrenaldosen, sog. Spitzen, zeigten noch während der Dauerinfusion nach einem bestimmten zeitlichen Abstand einen Katecholamineffekt hinsichtlich der Hyaluronidasehemmung¹⁸. Damit konnte als bewiesen angesehen werden, daß ein Absinken des Katecholaminblutspiegels eine Reaktion auslöst, die für die Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings verantwortlich zu machen ist. Dieser Effekt wurde also nicht nur durch das Absinken auf das Normalniveau, sondern schon durch eine relative Niveaudifferenz erreicht.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß Substanzen, die die Monoaminoxidase hemmen, z.B. Iponiazid, zu einer Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings führten¹⁹. Iproniazid bremst die laufende Freisetzung der Katecholamine aus dem Nebennierenmark. Dadurch wird die Basalskretion vermindert, und der Katecholaminblutspiegel sinkt in genügendem Ausmaß, um eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität herbeizuführen. Eine zunächst diskutierte Hemmung des Abbaus von Katecholaminen in der Blutbahn durch Iproniazid muß nach Untersuchungen von Resnick und Mitarbeitern²⁰ sowie Friend und Mitarbeitern²¹ und Mathies und Reindl¹⁹ abgelehnt werden.

In früheren Arbeiten wurde bereits nachgewiesen, daß Adrenochrom bei intakten Ratten zu einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität führt²². Diese Hemmung wurde durch Gaben von Ergotamin zwar ver-

ringert, aber nicht vollständig blockiert.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Wirkung von Adrenochrom auf das Hyaluronidase-Spreading in verschiedenen Versuchsanordnungen weiter zu untersuchen.

Im einzelnen sind dabei folgende Medikamente verwendet worden:

- 1) Adrenochrom 6γ/100 g Tier
- 2) Pendiomid 5 mg/100 g Tier

In zwei Versuchsreihen wurde ausgetestet, ob die das Hyaluronidase-Spreading hemmende Wirkung von Adrenochrom auch bei adrenalektomierten Tieren noch vorhanden ist und wann man den stärksten Effekt erwarten darf. Zwei weitere Versuchsreihen galten der Untersuchung, ob die vorherige und gleichzeitige Gabe von Pendiomid die Wirkung von Adrenochrom beeinflusst. Zu diesem Zweck wurde den Tieren 30 Minuten vorher Pendiomid und dann gleichzeitig mit Adrenochrom nochmals Pendiomid i.v. injiziert. Bei diesen Versuchen wurden intakte Ratten verwendet.

Eigene Untersuchungen

1.) Methodik

Für die Versuche wurden männliche weiße Ratten von 150 bis 190 g Gewicht verwendet. Die Durchführung der Experimente erfolgte in Evipan-Narkose, wobei pro 100 g Tier 0,3 ccm einer 10%igen Evipanlösung subcutan injiziert wurden. Nach W i l h e l m i ²³ besteht dabei kein störender Einfluß von Barbituraten auf die Aktivität der Hyaluronidase.

Zwei Tage vorher wurden einem Teil der Tiere in Narkose die Nebennieren entfernt. Links und rechts neben dem Muskulus erector trunci, im Winkel zwischen der letzten Rippe und den ersten Lumbalwirbeln, wurde dabei ein etwa 1,5 cm langer Schnitt geführt, die Muskulatur nach Durchtrennung der Fascie stumpf beiseite präpariert und retroperitoneal die Nebenniere aus dem Fettgewebe gelöst und entfernt. Anschließend wurde schichtweise vernäht und sorgfältig mit Jod desinfiziert. Bis zum Versuchstag bestand dann die Ernährung der Tiere aus Wasser und einem Gemisch aus Haferflocken und Zucker. Eine Regeneration chromaffinen Gewebes war während dieser Zeit nicht zu befürchten.

Zu Beginn der Versuche wurde in Narkose die Bauchhaut der Tiere mit "Pilca" enthaart und anschließend 6 Quaddeln mit jeweils 0,1 ccm Lösung streng intracutan nach einem bestimmten Zeit- und Lokalisationsplan gesetzt. Man verwendete dabei zwei verschiedene Quaddeltypen. Die Farbstoffquaddel (F) enthielt 0,1 ccm einer 0,06%igen Evansblue-Lösung, die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel (FH) in der gleichen Menge der gleichen Farbstofflösung 7,5 Einheiten einer hochgereinigten Testes-Hyaluronidase. Jedes Tier erhielt 6 Quaddeln, d.h. drei Quaddelpaare. Die beiden Quaddeln eines Paares entsprachen den oben angegebenen Quaddeltypen. Für jede der beiden Quaddeltypen wurde am gleichen Tier je eine Kontrollquaddel (F_v bzw. FH_v) vor und je zwei Quaddelpaare (F_t bzw. FH_t) zu den festgelegten Zeiten (Versuchszeiten) nach Belastung der Tiere mit der zu prüfenden Substanz gesetzt. Diese Substanzen wurden streng intravenös

appliziert, nachdem zuvor die Femoralvene sorgfältig freigelegt worden war. Jeweils 0,25 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung enthielten die vorgeschriebene Menge pro 100 g Tier. An der Ausbreitung, die die Quaddel 10 Minuten, nachdem sie gesetzt worden war, erreicht hatte, konnte die Diffusionsgeschwindigkeit des Farbstoffes bzw. des Farbstoffes+Hyaluronidase gemessen werden. Die Konturen der Quaddel wurden auf einen Zelluloidstreifen übertragen, planimetrisch erfaßt und ihre Größe in mm^2 angegeben. Nach *M a d i n a v e i t i a* ²⁴ ist nur die innerhalb der ersten 10 Minuten ablaufende Reaktion als sicherer Effekt der Hyaluronidase zu werten, da das Spreading zweiphasig verläuft.

Die Bauchhaut der Tiere wurde für die Zwecke der Versuchsplanung in ein Versuchsfeld mit sechs verschiedenen Lokalisationsmöglichkeiten aufgeteilt.



Diesen standen sechs verschiedene "Verfahren" gegenüber. Die beiden vor Applikation der zu testenden Substanz gesetzten sog. Kontrollquaddeln wurden "Kontrolle" benannt (F_v bzw. FH_v), die Quaddeln nach Belastung mit der Prüfungssubstanz "Versuchszeiten" (F_t bzw. FH_t). Damit sich nicht etwaige Einflüsse der jeweiligen Lokalisation auf die Ergebnisse der Versuche auswirken konnten, wurden die Versuche als "lateinische Quadrate" geplant. Entsprechend den sechs Möglichkeiten der Lokalisation benutzte man für jede Versuchsreihe sechs Tiere. Dadurch wurde jedes der sechs "Verfahren" an jede der Lokalisationen in zufälliger Anordnung einmal appliziert.

2. Versuchsreihen

Versuchsreihen 1 und 2

Pro 100 g Tier wurden 6 μ Adrenochrom appliziert.

Versuchszeiten: 0' und 15' (Versuchsreihe 1)

45' und 90' (Versuchsreihe 2)

Bei diesen Versuchsreihen wurde 48 Stunden vor Beginn der Experimente eine Adrenalektomie durchgeführt.

Versuchsreihen 3 und 4

Pro 100 g Tier wurden 6 γ Adrenochrom und 5 mg Pendiomid appliziert, nachdem 30 Minuten vorher bereits 5 mg Pendiomid pro 100 g Tier verabreicht worden waren.

Versuchszeiten: 0' und 15' (Versuchsreihe 3)

45' und 90' (Versuchsreihe 4)

Für diese Versuche wurden intakte Ratten verwendet.

V e r s u c h s e r g e b n i s s e

Die Einzelwerte, die bei den verschiedenen Versuchsreihen ermittelt wurden, sind in den Tabellen 5 - 8 aufgeführt. In den Tabellen 13 - 16 sind neben den übrigen Daten der statistischen Auswertung die zu den Tabellen 5 - 8 gehörenden Mittelwerte der Versuchstiere innerhalb der verschiedenen Versuchsreihen unter $\bar{x}(V)$ angegeben, die Mittelwertsdifferenzen $\delta \bar{x}(t)$ unter $\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$.

Die Abbildung 1 faßt die Ergebnisse der Versuchsreihen 1 und 2 und die Abbildung 2 die Ergebnisse der Versuchsreihen 3 und 4 jeweils in einer fortlaufenden Kurve zusammen. Dabei wurden in einem Koordinatensystem die bei den einzelnen "Verfahren" ermittelten Mittelwertsdifferenzen $\delta \bar{x}(t)$ in Beziehung zu den Versuchszeiten gesetzt. Jede Abbildung enthält zwei Kurven. Die Kurve "a" gibt die graphische Darstellung der für die Farbstoffquaddeln ohne Hyaluronidasezusatz ermittelten Werte wieder, Kurve "b" die für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln.

Versuchsreihen 1 und 2

Adrenochrom: 6 γ pro 100 g Tier

Die Versuche wurden an adrenalektomierten Tieren durchgeführt (Siehe Tabellen 5, 6, 9, 10., Abbildung 1).

Die Untersuchungen über die Beeinflussung der Hyaluronidaseaktivität von Adrenochrom ergaben während sämtlicher Versuchszeiten eine deutliche Hemmung. Sie verlief zweiphasig. Unmittelbar nach Belastung der Tiere mit der Substanz zum Zeitpunkt 0 Minuten

(Tab. 5 und 9, Abb. 1) wurde bereits eine Hemmung von 20 mm^2 (Mittelwertsdifferenz) gemessen, die dann weiter zunahm, um nach 15 Minuten (Tab. 5 und 9, Abb. 1) ihr Maximum mit 38 mm^2 (Mittelwertsdifferenz) zu erreichen. Nach Ablauf von weiteren 30 Minuten war die Hemmung deutlich zurückgegangen, sogar bis unter den Wert, der zum Zeitpunkt 0 Minuten gemessen wurde. Sie betrug 45 Minuten nach der Belastung des Tieres (Tab. 6 und 10, Abb. 1) nur noch 13 mm^2 (Mittelwertsdifferenz). Zum Zeitpunkt 90 Minuten (Tab. 6 und 10, Abb. 1) wurde wieder ein Wert von 20 mm^2 (Mittelwertsdifferenz) erreicht.

Auch die Farbstoffquaddel ohne Hyaluronidase-Zusatz zeigte eine deutliche Hemmung (Tab. 5, 6, 9, 10, Abb. 1), die hier, allerdings schwacher ausgeprägt, zweiphasig verlief.

Versuchsreihen 3 und 4

Adrenochrom: 6γ pro 100 g Tier, gleichzeitig Pendiomid: 5 mg pro 100 g Tier sowie 30 Minuten vorher Pendiomid: 5 mg pro 100 g Tier.

Die Versuche wurden an intakten Ratten durchgeführt (Siehe Tabellen 7, 8, 11, 12, Abbildung 2).

Die Untersuchungen von Adrenochrom bei gleichzeitiger Applikation von Pendiomid ergaben während aller Versuchszeiten eine deutliche Hemmung. Sie verlief auch hier zweiphasig. Die unmittelbar nach der Belastung der Tiere zum Zeitpunkt 0 Minuten (Tab. 7 und 11, Abb. 2) durchgeführten Messungen ergaben eine Hemmung von 32 mm^2 (Mittelwertsdifferenz). Bereits nach 15 Minuten (Tab. 7 und 11, Abb. 2) war das Maximum mit 60 mm^2 (Mittelwertsdifferenz) erreicht. Die 45 Minuten (Tab. 8 und 12, Abb. 2) nach Belastung der Tiere durchgeführten Messungen zeigten eine Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings von 15 mm^2 (Mittelwertsdifferenz). Zum Zeitpunkt 90 Minuten (Tab. 8 und 12, Abb. 2) wurden aber wieder Werte von 59 mm^2 (Mittelwertsdifferenz) erreicht.

Die Messungen der Farbstoffquaddeln ohne Hyaluronidasezusatz (Tab. 7, 8, 11, 12, Abb. 2) ergaben ebenfalls eine Hemmung. Sie verlief auch hier zweiphasig. Die Ergebnisse konnten statistisch gesichert werden.

Ein Vergleich der oben beschriebenen Ergebnisse (siehe auch Abb. 1 und 2) zeigt, daß bei allen Versuchsreihen zu allen Versuchszeiten eine deutliche Hemmung vorhanden ist, die zu den Zeitpunkten 15 Minuten und 30 Minuten besonders stark ausgeprägt zu sein scheint. Dabei übt das Adrenochrom zusammen mit dem Ganglienblocker Pendiomid eine wesentlich stärkere Hemmwirkung auf das Hyaluronidase-Spreading aus, als die alleinige Anwendung von Adrenochrom bei adrenaletomierten Tieren.

Auch die Farbstoffquaddeln ohne Hyaluronidasezusatz sind in ihrer Ausbreitung gehemmt, wenn auch nicht so signifikant wie die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln. Die Hemmung verläuft ebenfalls zweiphasig. Es ergeben sich hier allerdings keine verwertbaren Unterschiede im Ausmaß der Hemmung zwischen den Werten, die bei den mit Adrenochrom behandelten Tieren und denen, die bei den intakten Ratten, denen zuvor Pendiomid appliziert worden war, gemessen wurden.

4. Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

a) Methodik und statistisches Modell:

Die Methoden, die zur statistischen Auswertung der Versuche herangezogen wurden, ergaben sich aus der Anlage der Versuchspläne, nach denen die Versuche durchgeführt wurden. Diese Versuchspläne wurden in Form von "Lateinischen Quadraten" entworfen. Die Bauchhaut jedes Versuchstieres wird hierbei als ein Versuchsfeld mit 6 verschiedenen Lokalisationen aufgefaßt; diesen stehen 6 verschiedene "Verfahren" gegenüber. Diese 6 Verfahren setzen sich aus je einer Kontrolle und je 2 Versuchszeiten für jeden der beiden Quaddel-Typen, reine Farbstoff-Quaddel und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel, zusammen. Jeder Versuch wird außerdem an 6 verschiedenen Versuchstieren (bei den vorliegenden Versuchen adrenaletomierter Ratten) durchgeführt.

Mit der Anlage der Versuche im "Lateinischen Quadrat" werden 3 verschiedene systematische Faktoren erfaßt, die möglicherweise einen Einfluß auf das Ergebnis des Versuches haben. Diese systematischen Faktoren sind einmal die Lokalisation der jeweiligen Quaddel auf der Bauchhaut des Versuchstieres, dann die Wirkung des jeweiligen Verfahrens und schließlich die individuelle Reaktionslage des jeweiligen Versuchstieres. Entsprechend der Fragestellung, welche den Versuchen zugrunde lag, interessierte primär die Größe der Wirkung der einzelnen Verfahren; die Kenntnis des Einflusses der beiden anderen systematischen Faktoren dient dazu, die Präzision des Versuches zu erhöhen. Würde man den Einfluß dieser Faktoren nicht berücksichtigen, so gingen sie in die experimentelle Variabilität der Meßwerte ein und würden damit möglicherweise eine Vergrößerung dieser experimentellen Variabilität bewirken. Die experimentelle Variabilität der Meßwerte, welche diejenigen Unterschiede zwischen den Meßwerten darstellt, die nicht mehr durch die 3 oben genannten Faktoren erklärt werden können, ist ein Maß für die Genauigkeit der Methodik und der Gleichartigkeit in der Reaktion der Tiere auf die experimentellen Eingriffe.

Zur statistischen Auswertung von Versuchen, die als "Lateinische Quadrate" angelegt worden sind, wurden ganz bestimmte Formen von Varianz-Analysen entwickelt. Im vorliegenden Falle werden durch diese Varianz-Analysen die systematischen Einflüsse, welche die Versuchs-

tiere und die Lokalisationen auf das Versuchsergebnis haben, in Form der Varianz-Komponenten "zwischen den Tieren" und "zwischen den Lokalisationen" erfaßt; die unterschiedliche Wirksamkeit der 6 Verfahren wird durch die Varianz-Komponente "zwischen den Verfahren" ermittelt. Die experimentelle Variabilität, d.h. derjenige Anteil der Variabilität der Versuchswerte, der nicht mehr auf die oben genannten systematischen Faktoren rückführbar ist, wird in diesen Varianz-Analysen in Form der "Rest-Varianz" bestimmt. Die Frage, ob einer der betrachteten systematischen Faktoren einen Einfluß hat, der nicht mehr als zufällig angesehen werden kann, wird dadurch geprüft, daß die entsprechende Varianz-Komponente mit der experimentellen Variabilität mit Hilfe des F-Tests verglichen wird. Ergibt sich hierbei, daß die Varianz-Komponente, welche zu einem systematischen Faktor gehört, statistisch wesentlich größer ist als die experimentelle Variabilität, so darf dies als eine statistische Sicherung dafür angesehen werden, daß dieser systematische Faktor einen nicht mehr zufälligen Einfluß ausübt.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der Verfahren bzw. der Unterschiede in der Wirksamkeit der Verfahren interessierte bei den vorliegenden Versuchen primär die Frage, ob bei den einzelnen Quaddel-Typen zwischen den Versuchs-Zeiten und den Kontrollen Unterschiede vorliegen. Die Prüfung dieser Frage wurde mit Hilfe von orthogonalen Vergleichen durchgeführt, bei denen die Varianz-Komponente "zwischen den Verfahren" in 5 Einzel-Komponenten zerlegt wurden. Hierbei wurde für jeden Quaddel-Typus geprüft, ob zwischen den Versuchszeiten und der Kontrolle ein statistisch gesicherter Unterschied vorliegt; anschließend wurde geprüft, ob zwischen den beiden Versuchszeiten selber statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen.

Den Versuchsplänen und somit den Varianz-Analysen liegt ein lineares statistisches Modell zugrunde. Dem entspricht, daß als Maß für die Größe der Wirksamkeit der einzelnen Verfahren die Differenz zwischen ihren Mittelwerten angesehen wird, wobei diese Mittelwerte aus allen Werten gebildet werden, die für das betreffende Verfahren an den 6 Versuchstieren beobachtet wurden. Diese Mittelwertsdifferenzen haben wir in den Tabellen für die Versuchs-Zeiten gegenüber der jeweiligen Kongrolle angegeben und zwar in der mit " $\delta \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K)$ " überschriebenen Spalte. Ein negatives Vorzeichen dieser Mittelwerts-

differenz $\delta \bar{x}(t)$ bedeutet, daß eine Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit zu den Versuchszeiten gegenüber der Kontrolle vorliegt; im Falle der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel kann dies dahingehend gedeutet werden, daß eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität zu den Versuchszeiten beobachtet werden konnte.

b) Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung:

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in den Tabellen 9 - 16 angegeben und zwar diejenigen der Versuche mit Adrenochrom allein in den Tabellen 9 und 10 und 13 und 14, diejenigen der Versuche mit Adrenochrom und Pendiomid in den Tabellen 11 und 12 und 15 und 16. In den Tabellen 9 - 12 sind die Varianz-Analysen angeführt, in den Tabellen 13 - 16 für jedes Verfahren der Mittelwert $\bar{x}(V)$, die Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K)$ der einzelnen Verfahren gegenüber der Kontrolle, sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der behauptet werden kann, daß die betreffende Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ statistisch gesichert von 0 verschieden ist. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit wurde allerdings nur angegeben, wenn sie höchstens 5% beträgt, da nur in diesem Falle überhaupt von einer statistischen Sicherung gesprochen werden kann. Schließlich enthält der zweite Teil der Tabellen auch noch die in üblicher Weise errechnete prozentuale Hemmung der Quaddeln zu den Versuchszeiten gegenüber den Kontroll-Quaddeln.

In den Schemata der Varianz-Analysen bedeutet:

- n: die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- SAQ: das Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ: das Mittlere-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- $F_{\text{emp.}}$: den Varianz-Quotienten zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der experimentellen Variabilität (Rest-Varianz).

c) Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung:

α.) Adrenochrom: 6 γ pro 100 g Tier

(Tab. 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14. Abb. 1)

Zu allen Versuchszeiten läßt sich hier eine statistisch gesicherte Veränderung der beiden Quaddel-Typen gegenüber den jeweiligen

Kontroll-Quaddeln nachweisen. Aus dem Vorzeichen der Mittelwertsdifferenzen $\delta \bar{x}(t)$ ergibt sich, daß es sich hierbei um eine Verminderung der Ausbreitungsgeschwindigkeiten der beiden Quaddel-Typen handelt. Für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel hat diese Hemmung ihren größten Wert zum Zeitpunkt 15' p.i.; sie nimmt zum Zeitpunkt 45' ab, um zum Zeitpunkt 90' nochmals anzusteigen. Dieser Unterschied zwischen den Zeitpunkten 45' und 90' in der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel ist statistisch schwach gesichert, wie sich aus der Varianz-Komponente "zwischen Versuchszeiten" (Hyaluronidase) ergibt.

B) Adrenochrom: 6 γ pro 100 g Tier, gleichzeitig Pendiomid:

5 mg pro 100 g Tier sowie 30 Minuten vorher: Pendiomid: 5 mg pro 100 g Tier.

Auch bei diesen Versuchen lassen sich bei sämtlichen Versuchszeiten statistische Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit der beiden Quaddel-Typen gegenüber den jeweiligen Kontroll-Quaddeln nachweisen. Es handelt sich hierbei, wie sich aus dem Vorzeichen der Mittelwertsdifferenzen $\delta \bar{x}(t)$ ergibt, jeweils um Verminderungen in den Ausbreitungsgeschwindigkeiten.

d) Hinweis für die Interpretation der Ergebnisse der statistischen Auswertung:

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Versuche mit denjenigen über die hyaluronidasehemmende Aktivität von Adrenochrom bei normalen Ratten zeigt, daß nach Adrenalektomie die auftretende Hyaluronidasehemmung, gemessen an den Mittelwertsdifferenzen, wesentlich kleiner ist (s. Versuche von J a n s s e n ²²).

e) Prozentuale Berechnung der Hemmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln (FH):

Bei den Berechnungen der Hyaluronidasehemmung wurde angenommen, daß die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoffquaddel, die vor Belastung der Tiere mit der zu prüfenden Substanz gesetzt wurde (F_v), wegen des fehlenden Hyaluronidasezusatzes einer 100%igen Hemmung der Hyaluronidaseaktivität gleichkommt (eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel hätte bei vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität die gleiche Größe); und daß die Farbstoff+Hyaluronidase-Kontrollquaddel (FH_v) eine 0%ige Hemmung aufweist.

Die in den Tabellen 13 - 16 in den Spalten "Hemmung" angegebenen Werte sind, ausgehend von diesen Voraussetzungen, nach folgender Formel errechnet worden:

$$\frac{(FH_v - FH_t) \cdot 100}{FH_v - F_v} = \text{Hemmung in \%}$$

Mit den Farbstoffquaddeln, die nach Belastung der Tiere mit der zu testenden Substanz gesetzt wurden, sollte statistisch nachgewiesen werden, inwieweit diese Substanz die Ausbreitung einer Quaddel ohne Hyaluronidasezusatz beeinflußt.

D i s k u s s i o n

In früheren Arbeiten wurde nachgewiesen, daß Adrenalin sowie Noradrenalin bei intakten und adrenaletomierten Ratten durch Veränderung des Katecholaminblutspiegels eine hemmende Wirkung auf das Hyaluronidase-Spreading auslösen ^{4, 16}. Dieser Effekt konnte durch Adrenolytika ⁴ nicht aber durch Ganglienblocker ¹⁷ aufgehoben werden. Nach Versuchen von J a n s s e n ²² führt Adrenochrom bei intakten Ratten ebenfalls zu einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität, die aber durch Adrenolytika nicht blockiert wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß der Effekt des Adrenochroms hinsichtlich seiner Hemmwirkung auf das Hyaluronidase-Spreading durch eine Adrenaletomie ebenfalls nicht beeinflußt wird. Allerdings ist die Hemmung nicht so stark, wie Vergleiche mit der Arbeit von J a n s s e n ²² zeigen.

Nach den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit wird die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenochroms auch durch Ganglienblocker nicht aufgehoben.

Durch diese Untersuchungsergebnisse wird ein vollständiger Vergleich zwischen der Wirkungsweise des Adrenalins und der des Adrenochroms hinsichtlich der Beeinflussung des Hyaluronidase-Spreadings möglich. Beide Substanzen, also das pharmakologisch wirksame Adrenalin und sein unwirksamer Metabolit Adrenochrom, besitzen die gleich hyaluronidasehemmende Wirkung bei intakten und adrenaletomierten Tieren. Dieser Effekt ist bei beiden Substanzen nicht durch Ganglienblocker und nur im Falle des Adrenalins nicht durch Adrenolytika zu blockieren. Durch Arbeiten von M a t h i e s und S c h l i e r f ^{18,25} sowie K a i n z ²⁶ wurde wahrscheinlich gemacht, daß die parenterale Zufuhr von Adrenalin bei intakten Ratten zu einer zusätzlichen Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark führt. Diese Ansicht wird im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren auch von F o r s t ²⁷ und M a l o r n y ²⁸ angenommen. Es war deshalb auch zu diskutieren, ob eine Adrenochromapplikation ebenfalls eine Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark hervorruft, die dann hyaluronidasehemmend wirksam wird. Dieser Wirkungsablauf ist jedoch unwahrscheinlich, da die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenochroms nicht durch Adrenolytika blockiert werden kann, die

ihrerseits den hyaluronidasehemmenden Effekt des Adrenalins blockieren. Demnach bleibt die Feststellung, daß Adrenochrom für sich allein eine Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings bedingt, die jedoch durch Adrenolytika im Gegensatz zum Adrenalin im Sinne einer Aufhebung des Effektes beeinflußt werden kann. Es ist deshalb anzunehmen, daß Adrenolytika nur das pharmakologisch aktive Adrenalin unwirksam machen, auch hinsichtlich seines hyaluronidasehemmenden Effektes, nicht aber den hyaluronidasehemmenden Effekt des pharmakologisch inaktiven Adrenochroms.

Daraus ist zu schließen, daß Adrenalin sowie sein Abbauprodukt, das Adrenochrom, in Bezug auf die hemmende Wirkung des Hyaluronidase-Spreadings die gleiche Wirkung besitzen, die im Falle des Adrenochroms jedoch nur deshalb nicht durch Adrenolytika blockiert wird, weil diese lytisch nur auf das Adrenalin einwirken. Durch die adrenolytische Wirkung des Ergotamins verliert deshalb auch nur das Adrenalin seine hyaluronidasehemmende Wirkung.

A n h a n g
(Tabellen und Kurven)

In den Tabellen 1 - 4 finden sich die Lokalisationen der "Verfahren" innerhalb der einzelnen Versuchsreihen. Die Kontrollen sind mit der Fußnote "v" bezeichnet; bei den "Versuchszeiten" wurde die Zeit in Form der Zahl der Minuten nach Applikation der zu prüfenden Substanz als Index verwendet.

Die Tabellen 5 - 8 geben die bei den Versuchen ermittelten Einzelwerte wieder (Quaddelgröße in mm^2).

Die Tabellen 9 - 16 enthalten statistische Daten (Varianzanalysen, Mittelwerte, Irrtumswahrscheinlichkeiten).

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen in den mit der unterbrochenen Linie gezeichneten Kurven das Ausmaß der Hemmung der Farbstoffquaddel ohne Hyaluronidasezusatz, in den mit der durchgezogenen Linie gezeichneten Kurven das Ausmaß der Hemmung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel. Dabei wurde die Zeit in Abhängigkeit zur Mittelwertsdifferenz $\delta \bar{x}(t)$ gesetzt.

Gew.	Tier	1	2	3	4	5	6	Lokalisation
175	1	F ₀	FH ₀	F ₁₅	FH ₁₅	FH _v	F _v	
175	2	FH _v	F ₀	F _v	FH ₀	F ₁₅	FH ₁₅	
165	3	F ₁₅	FH _v	FH ₁₅	F ₀	F _v	FH ₀	
160	4	F _v	F ₁₅	FH ₀	FH _v	FH ₁₅	F ₀	
180	5	FH ₁₅	F _v	F ₀	F ₁₅	FH ₀	FH _v	
170	6	FH ₀	FH ₁₅	FH _v	F _v	F _v	F ₁₅	

T a b e l l e 1
(Versuchsreihe 1)

Gew.	Tier	1	2	3	4	5	6	Lokalisation
155	1	F _v	F ₉₀	FH ₉₀	F ₄₅	FH ₄₅	FH _v	
165	2	FH _v	FH ₄₅	F ₉₀	FH ₉₀	F _v	F ₄₅	
155	3	F ₄₅	F _v	FH ₄₅	F ₉₀	FH _v	FH ₉₀	
165	4	FH ₉₀	FH _v	F _v	FH ₄₅	F ₄₅	F ₉₀	
170	5	F ₉₀	F ₄₅	FH _v	F _v	FH ₉₀	FH ₄₅	
160	6	FH ₄₅	FH ₉₀	F ₄₅	FH _v	F ₉₀	F _v	

T a b e l l e 2
(Versuchsreihe 2)

Gew.	Tier	1	2	3	4	5	6	Lokalisation
170	1	FH _v	FH ₀	F _v	F ₀	F ₁₅	FH ₁₅	
165	2	F ₁₅	F _v	FH _v	FH ₀	FH ₁₅	F ₀	
180	3	FH ₁₅	FH _v	F ₁₅	F _v	F ₀	FH ₀	
165	4	F ₀	F ₁₅	FH ₁₅	FH _v	FH ₀	F _v	
165	5	FH ₀	FH ₁₅	F ₀	F ₁₅	F _v	FH _v	
175	6	F _v	F ₀	FH ₀	FH ₁₅	FH _v	F ₁₅	

T a b e l l e 3
(Versuchsreihe 3)

Gew.	Tier	1	2	3	4	5	6	Lokalisation
175	1	F _v	F ₄₅	FH ₉₀	FH ₄₅	F ₉₀	FH _v	
160	2	F ₄₅	FH ₉₀	FH ₄₅	F ₉₀	FH _v	F _v	
180	3	FH ₉₀	FH ₄₅	F ₉₀	FH _v	F _v	F ₄₅	
175	4	FH ₄₅	F ₉₀	FH _v	F _v	F ₄₅	FH ₉₀	
185	5	F ₉₀	FH _v	F _v	F ₄₅	FH ₉₀	FH ₄₅	
165	6	FH _v	F _v	F ₄₅	FH ₉₀	FH ₄₅	F ₉₀	

T a b e l l e 4
(Versuchsreihe 4)

Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase.-Quaddel		
F _v	F ₀	F ₁₅	FH _v	FH ₀	FH ₁₅
140	129	130	234	210	200
150	144	131	245	230	215
146	140	131	235	210	189
137	125	120	233	208	196
139	127	119	238	219	192
148	139	125	240	225	203

T a b e l l e 5
(Versuchsreihe 1)

Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase.-Quaddel		
F _v	F ₄₅	F ₉₀	FH _v	FH ₄₅	FH ₉₀
139	134	125	232	224	217
137	129	124	240	232	215
141	135	127	245	230	227
140	128	128	235	221	222
155	126	125	242	225	218
144	127	123	239	225	

T a b e l l e 6
(Versuchsreihe 2)

Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase.-Quaddel		
F _v	F ₀	F ₁₅	FH _v	FH ₀	FH ₁₅
141	129	120	225	195	165
140	121	110	234	197	168
134	124	114	220	189	172
135	127	124	225	197	170
135	123	119	230	203	169
137	133	110	228	190	160

T a b e l l e 7
(Versuchsreihe 3)

Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase.-Quaddel		
F _v	F ₄₅	F ₉₀	FH _v	FH ₄₅	FH ₉₀
131	123	105	218	179	162
138	128	118	223	183	159
139	130	105	224	183	158
134	115	107	210	177	148
143	118	112	223	188	161
136	120	110	213	175	166

T a b e l l e 8
(Versuchsreihe 4)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.016	203	8,83	0,1%
Zwischen Verfahren	5	67.985	13.597	100,00	0,1%
Zwischen Lokalisationen	5	76	15	-	
Zw. Quaddel-Typen	1	62.667	62.667	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V-Zeiten(Farbst)	1	711	711	30,91	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten(Farbst)	1	192	192	8,35	1%
Zw.Kontr.u.V-Zeiten(Hyase)	1	3.461	3.461	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten(Hyase)	1	954	954	41.48	0,1%
Rest-Varianz	20	468	23		
Gesamt-Varianz	35	69.545	1.987		

T a b e l l e 9
(Versuchsreihe 1)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	174	35	1,75	-
Zwischen Verfahren	5	84.228	16.846	100,00	0,1%
Zwischen Lokalisationen	5	21	4	-	
Zw. Quaddel-Typen	1	82.082	82.082	100,00	0,1%
Zw.Kontr.u.V-Zeiten(Farbst)	1	910	910	45,50	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten(Farbst)	1	61	61	3,05	-
Zw.Kontr.u.V-Zeiten(Hyase)	1	1.035	1.035	51,75	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten(Hyase)	1	140	140	7,00	5%
Rest-Varianz	20	393	20		
Gesamt-Varianz	35	84.816	2.423		

T a b e l l e 10
(Versuchsreihe 2)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Tieren	5	93	19	—	
Zwischen Verfahren	5	56.001	11.200	100,00	0,1%
Zwischen Lokalisationen	5	94	19	—	
Zw. Quaddel-Typen	1	43.820	43.820	100,00	0,1%
Zw. Kontr. u. V-Zeiten (Farbst)	1	1.003	1.003	43,61	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst)	1	300	300	13,61	1%
Zw. Kontr. u. V-Zeiten (Hyase)	1	8.525	8.525	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	2.352	2.352	100,00	0,1%
Rest-Varianz	20	456	23		
Gesamt-Varianz	35	56.644	1.618		

T a b e l l e 11
(Versuchsreihe 3)

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Tieren	5	390	78	3,90	5%
Zwischen Verfahren	5	48.961	9.792	100,00	0,1%
Zwischen Lokalisationen	5	57	11	—	
Zw. Quaddel-Typen	1	35.910	35.910	100,00	0,1%
Zw. Kontr. u. V-Zeiten (Farbst)	1	1.750	1.750	87,50	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Farbst)	1	494	494	24,70	0,1%
Zw. Kontr. u. V-Zeiten (Hyase)	1	9.377	9.377	100,00	0,1%
Zw. Versuchs-Zeiten (Hyase)	1	1.430	1.430	71,50	0,1%
Rest-Varianz	20	397	20		
Gesamt-Varianz	35	49.805	1.423		

T a b e l l e 12
(Versuchsreihe 4)

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	143	28,6			
FH_V	237	20,2			
$F_{0'}$	134	63,2	- 9		1%
$FH_{0'}$	217	83,2	- 20	19,9%	0,1%
$F_{15'}$	126	30,4	- 17		0,1%
$FH_{15'}$	199	86,2	- 38	37,2%	0,1%

T a b e l l e 13
(Versuchsreihe 1)

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_V	143	42,0			
FH_V	239	22,0			
$F_{45'}$	130	14,2	- 13		0,1%
$FH_{45'}$	226	17,0	- 13	11,9%	0,1%
$F_{90'}$	125	4,0	- 18		0,1%
$FH_{90'}$	219	19,4	- 20	18,4%	0,1%

T a b e l l e 14
(Versuchsreihe 2)

	n	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	6	137	8,40			
FH_v	6	227	23,20			
$F_{0'}$	6	126	19,36	- 11		0,1%
$FH_{0'}$	6	195	25,76	- 32	32,1%	0,1%
$F_{15'}$	6	116	32,96	- 21		0,1%
$FH_{15'}$	6	167	18,96	- 60	59,9%	0,1%

T a b e l l e 15
(Versuchsreihe 3)

	n	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Hemmung	Sicherung
F_v	6	137	17,36			
FH_v	6	218	33,06			
$F_{45'}$	6	122	33,85	- 15		0,1%
$FH_{45'}$	6	181	22,56	- 37	39,3%	0,1%
$F_{90'}$	6	109	25,10	- 28		0,1%
$FH_{90'}$	6	159	36,80	- 59	62,2%	0,1%

T a b e l l e 16
(Versuchsreihe 4)

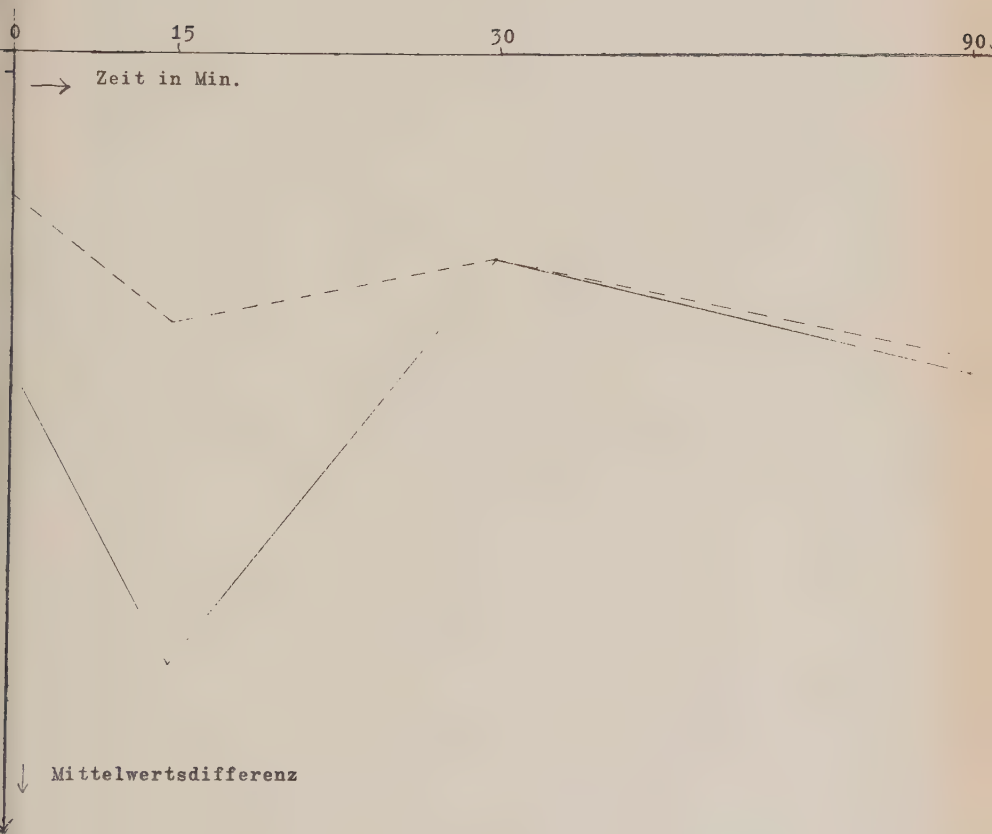


Abbildung 1 (Versuchsreihen 1 und 2)

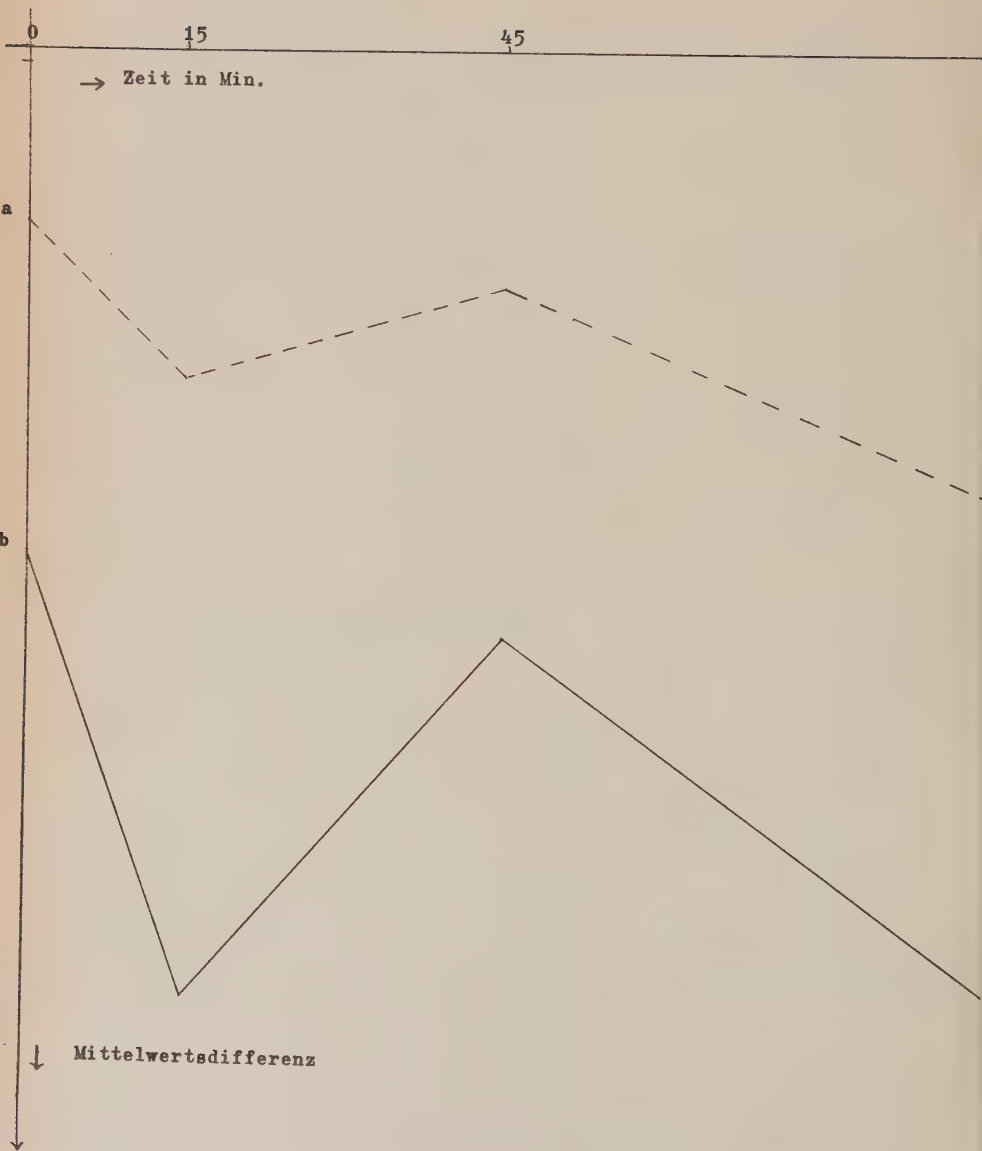


Abbildung 2 (Versuchsreihen 3 und 4)

Z u s a m m e n f a s s u n g

Bereits vorliegende Untersuchungen hatten gezeigt, daß Adrenochrom einen hyaluronidasehemmenden Effekt besitzt, der durch das Adrenolytikum Ergotamin zwar etwas verringert wird, jedoch nicht vollständig blockiert werden kann. In Ergänzung dieser Versuche wurde in der vorgelegten Arbeit der Einfluß des Adrenochroms auf adrenalectomierte Tiere sowie auf intakte Ratten und die Beeinflussung der Wirkung des Adrenochroms durch einen Ganglienblocker untersucht. Es zeigte sich, daß auch in diesen Versuchsreihen die Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings signifikant ist. Die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins ist dagegen durch Ergotamin, nicht aber durch Ganglienblocker und Adrenalectomie aufzuheben. Weiter wurde festgestellt, daß der Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung unter Adrenalin und Adrenochrom der gleiche zu sein scheint, daß jedoch Adrenolytika nur das pharmakologisch aktive Adrenalin auch hinsichtlich seiner hyaluronidasehemmenden Wirkung lytisch beeinflussen, während der Metabolit Adrenochrom von Adrenolytika unbeeinflusst bleibt.

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H., Biechele, I. u. Hartmann, M.: Ärztl.-Forsch. XIV, I/160 (1959)
- 2) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Arzneimittelforsch. 2, 576 (1959)
- 3) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 1676 (1957)
- 4) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D.: Med. Exp. 1, 64 (1959)
- 5) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 6) Mathies, H.: Med. Mschr. 12, 685 (1958)
- 7) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
- 8) Mathies, H., Fuchs, E. u. Hiekmann, D.: Fund. baln.-bioklim. 1, 433 (1960)
- 9) Mathies, H. u. Aschtiany, A.: Med. Welt 19, 1070 (1960)
- 10) Mathies, H. u. Lutz, D.: Arzneimittelforsch. 10, 689 (1960)
- 11) Mathies, H. u. Krott, M.: Ärztl. Forsch. XVI, I/521 (1960)
- 12) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 13) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
- 14) Sayers, G. u. Sayers, M.: Endocrinology (Springfield) 40, 256 (1947)
- 15) Domenjoz, R.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 225, 14 (1955)
- 16) Mathies, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1959)
- 17) Mathies, H., Oestreich, G. u. Schwalbach, K.: in Vorbereitung
- 18) Mathies, H. u. Schlierf, G.: Med. Exp. 2, 334 (1960)
- 19) Mathies, H. u. Reindl, W.: in Vorbereitung
- 20) Resnick, O. et al., cit. Ann. N.Y. Acad. Sci. 80, 3820 (1959)
- 21) Friend, D., Ziletti, M., Hamlin, J. and Reutter, F.: Clin. exp.
- 22) Janssen, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 23) Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz (15)
- 24) Madinaveitia, J.: Biochemic. J. 32, 1806 (1938)
- 25) Schlierf, G.: Diss. München 1959
- 26) Kainz, A.: Diss. München 1961
- 27) Forst, A.W.: persönl. Mitteilung
- 28) Malorny, G.: Dtsch. med. J. 4, 1 (1955)

Abschließend danke ich Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. H. Mathies bin ich für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung und Gestaltung der Arbeit zu besonderem Dank verbunden. Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich möchte ich für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse danken.

Am 4. März 1935 wurde ich als zweiter der drei Söhne des Arztes Dr. med. Franz Schmitt und seiner Ehefrau Josefine geb. Bacher in Neuß am Rhein geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das staatliche humanistische Quirinusgymnasium, an dem ich Ostern 1956 die Reifeprüfung ablegte. Danach begann ich mein Medizinstudium, zunächst an den Universitäten München und Freiburg i. Br. und legte im Sommersemester 1958 an der Universität Bonn die ärztliche Vorprüfung ab. Nach zwei klinischen Semestern in Wien studierte ich wieder in München, wo ich im Winter 1959/60 an der Medizinischen Poliklinik eine Doktorarbeit annahm. Ich beabsichtige, nach dem Sommersemester 1961 mein Staatsexamen zu machen. Später möchte ich mich der chirurgischen Fachdisziplin widmen.

